

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**LA RADIOTERAPIA GUIDATA DALLE BIOIMMAGINI DI  
RISONANZA MAGNETICA**

Elaborato in

Laboratorio di bioingegneria

Relatore

Prof.ssa Cristiana Corsi

Presentata da

Giulia Dall'Ara

Sessione II

Anno accademico 2014-2015



*A mia nonna, il mio punto di riferimento,  
con la speranza un giorno di essere come lei.*



# Indice

<b>Indice .....</b>	<b>5</b>
<b>Introduzione.....</b>	<b>7</b>
<b>1 – La radioterapia .....</b>	<b>8</b>
<i>1.1 – Il centro di radioterapia.....</i>	<i>11</i>
1.1.1 – Il paziente .....	11
<i>1.2 – Fasi della radioterapia.....</i>	<i>14</i>
1.2.1 – Simulazione.....	15
1.2.2 – Piano di trattamento .....	16
1.2.3 – Strategie di correzione degli errori di set-up.....	17
1.2.4 – Erogazione del trattamento .....	19
1.2.5 – Valutazione della risposta al trattamento .....	19
<b>2 – Il ruolo della risonanza magnetica nel trattamento radioterapico .....</b>	<b>21</b>
<i>2.1 – La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT).....</i>	<i>21</i>
2.1.1 – Movimento degli organi.....	22
2.1.2 – Utilizzo e diffusione della IGRT.....	24
<i>2.2 – Vantaggi e svantaggi della risonanza magnetica applicata alla radioterapia guidata dalle immagini.....</i>	<i>26</i>
<i>2.3 – Applicazione delle immagini di risonanza magnetica nella cura dei tumori</i>	<i>31</i>
2.3.1 – Tumore al polmone.....	31
2.3.2 – Tumore al collo e alla testa.....	35
2.3.3 – Tumore alla prostata .....	37
<i>2.4 – Spettroscopia di risonanza magnetica (MRS) .....</i>	<i>39</i>
<b>3 – Sviluppi tecnologici dell’imaging a risonanza magnetica per il trattamento radioterapico.....</b>	<b>43</b>

<i>3.1 – Renaissance system of ViewRay: certificazione di qualità e test di sicurezza</i>	
43	
<i>3.2 – UMC Utrecht MRI accelerator .....</i>	<i>46</i>
<i>3.3 - MRIdian System of ViewRay.....</i>	<i>48</i>
<i>3.4 – Considerazioni finali.....</i>	<i>49</i>
<b>Conclusioni .....</b>	<b>51</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>52</b>
<b>Sitografia.....</b>	<b>53</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	<b>54</b>

## Introduzione

Lo scopo di questo elaborato, è quello di dimostrare come l'acquisizione di bioimmagini con la risonanza magnetica durante l'erogazione del trattamento radioterapico, possa portare a una notevole riduzione dei problemi a cui la radioterapia è legata. Queste problematiche a cui si deve far fronte nella pianificazione ed erogazione del trattamento, sono connesse ad errori che riguardano maggiormente il posizionamento del paziente sul lettino e il movimento degli organi dovuti principalmente alla respirazione e alla digestione, che possono portare in sede di erogazione del trattamento a colpire tessuti non tumorali. Lo scopo principale della radioterapia guidata dalle immagini, è quello di concentrare la dose del trattamento esclusivamente ai tessuti tumorali, per lasciare intatti i tessuti sani circostanti la neoplasia. In particolare, attraverso la risonanza magnetica si può ottenere un'alta definizione nella struttura e nella composizione dei tessuti molli sede di tumori ed è possibile il riposizionamento ottimale della zona da colpire in ogni seduta radioterapica. È per questo e per altri motivi discussi in seguito che la risonanza magnetica è stata reputata la tecnica di imaging più adatta da accostare alla radioterapia.

Nel primo capitolo, si sono descritti i principi fisici su cui si basa la radioterapia, la modalità di interazione tra le particelle costituenti il fascio di erogazione del trattamento e quelle tumorali costituenti il tessuto bersaglio, le fasi in cui è composto il trattamento radioterapico, la pianificazione e l'erogazione dello stesso, soffermandosi in particolar modo sugli errori di posizionamento del paziente.

Nel secondo capitolo si è introdotto il concetto di radioterapia guidata dalle immagini, accostandola alla risonanza magnetica nella cura di specifici tumori situati nei polmoni, nella zona del collo e della testa, e nella prostata.

Infine, nel terzo capitolo si sono descritti gli impianti che integrano un sistema di acquisizione di immagini con risonanza magnetica con un sistema per il trattamento radioterapico, descrivendo inoltre i vari protocolli e normative da rispettare nella progettazione ed utilizzo degli stessi.

## 1 – La radioterapia

La radioterapia è una terapia medica consistente nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti ad alta energia sia di tipo fotonico (per esempio raggi X o raggi  $\gamma$ ), sia di tipo corpuscolare (come ad esempio elettroni, particelle alfa, ioni carbonio, protoni o neutroni), per irraggiare la zona del corpo affetta da neoplasia. È una tecnica molto diffusa, data la semplicità con cui è possibile produrre e focalizzare i fasci di radiazioni ionizzanti con le caratteristiche adatte.

L'unità di misura della quantità di radiazione nella radioterapia è il Gray (Gy). L'esposizione di un Gray, corrisponde ad una radiazione che deposita un joule di energia per un Kg di materia: essa varia a seconda del tipo di tumore da trattare e dallo stato di avanzamento in cui si trova. La dose media per il trattamento di un tumore va dai 60 agli 80 Gy, che viene somministrata al paziente frazionandola in un arco temporale di sedute. Il frazionamento della dose permette alle cellule sane che sono state colpite dalla radiazione di risanarsi tra una seduta e l'altra di radioterapia; le cellule malate invece non hanno la stessa velocità di rigenerazione, esse in questo arco di tempo riescono a riossigenarsi risultando più sensibili alle radiazioni nella successiva seduta.

La radioterapia viene utilizzata per provocare danni al DNA delle cellule cancerose, mediante l'energia di fotoni o di particelle cariche. I danni agli atomi che creano la catena del DNA sono causati sia dalla ionizzazione primaria che da quella secondaria. Quest'ultima ha come risultato la ionizzazione delle molecole d'acqua presenti nelle cellule, da cui si formano radicali liberi (i gruppi  $-OH$ ), che danneggiano il DNA. Le cellule hanno un meccanismo di riparazione di danni ad una sola elica del DNA, pertanto danni ad entrambe le eliche risultano essere il miglior modo per uccidere le cellule. Inoltre le cellule cancerose, rispetto alle cellule sane, si riproducono maggiormente ma hanno una capacità ridotta di riparare i danni causati al proprio DNA, pertanto anche il danno alla singola elica di DNA viene trasmesso durante la divisione cellulare, aumentando i difetti del DNA delle cellule malate e causando loro la morte o quantomeno il rallentamento della riproduzione. Purtroppo esistono anche



aspetti che favoriscono le cellule tumorali: il tumore fa sì che alle cellule arrivi una quantità di sangue inferiore al fabbisogno normale, e quindi una quantità di ossigeno inferiore al normale (tale fenomeno è detto ipossia). Dato che l'ossigeno è molto sensibile alle radiazioni, una quantità notevole di tale elemento aumenta l'efficacia della dose. Di conseguenza le cellule cancerose, deficitarie di ossigeno possono essere molto più resistenti agli effetti delle particelle ionizzanti rispetto alle cellule sane. Per questo motivo, si possono applicare tecniche per aumentare l'ossigenazione della zona tumorale in fase di trattamento o diminuire l'ossigeno nei tessuti sani antistanti il tumore per ridurre il danno biologico.

Il progresso della tecnologia per le immagini biomediche è stato fondamentale in campo medico, soprattutto per quanto riguarda la radioterapia. Il range di applicazione delle suddette immagini è molto ampio: include la diagnosi, la prognosi, la stima dello stadio del tumore e dei tessuti sani circostanti e l'impiego delle immagini per la pianificazione della radioterapia per confermare la posizione del tumore.

Le modalità più diffuse di radioterapia sono:

- *radioterapia a fasci esterni*: essa consiste nell'irradiare la zona interessata dall'esterno, utilizzando, nella maggior parte dei casi, un acceleratore lineare;
- *brachiterapia*: il nome significa "terapia da vicino", e viene effettuata introducendo una sostanza radioattiva nelle vicinanze o all'interno del tessuto da sottoporre al trattamento;
- *radioterapia intraoperatoria*: essa consiste nell'erogazione del trattamento nel corso dell'intervento chirurgico;
- *terapia radio metabolica*: essa consiste nell'utilizzo a scopo terapeutico di radio farmaci metabolizzati dall'organismo.

Analogamente ad altre terapie, la scelta dell'uso della radioterapia per trattare alcuni particolari tipi di cancro, dipende da una serie di fattori. Tra questi bisogna ricordare primariamente (ma non solo) il tipo di cancro, lo stato fisico del paziente, lo stadio della malattia e la locazione del tumore nell'organismo. Spesso la radioterapia può essere associata o meno alla chirurgia e alla chemioterapia: posso quindi considerarla come trattamento "singolo", di "consolidamento post-chemio terapia", per tumori

inoperabili, per ridurre i rischi al paziente, per rendere l'intervento meno mutilante o per migliorare il risultato terapeutico. Infatti, posso classificare il trattamento radioterapico a seconda dello scopo che esso può avere:

- *trattamento curativo*: esso è volto alla eradicazione del tumore, con l'obiettivo della cura completa del paziente;
- *trattamento esclusivo*: si utilizza esclusivamente il trattamento radioterapico per eliminare il tumore;
- *trattamento alternativo*: si utilizza il trattamento radioterapico come alternativa alla chirurgia, ove essa non è fattibile per motivi medico/chirurgici;
- *trattamento adiuvante*: si utilizza il trattamento radioterapico in relazione ad altri trattamenti:
  - *trattamento neoadiuvante*: si effettua il trattamento radioterapico prima dell'operazione chirurgica, spesso con l'integrazione di chemioterapia, con l'obiettivo di eseguire una chirurgia meno demolitiva, senza diminuire la possibilità di guarigione;
  - *trattamento intradiuvante*: si esegue il trattamento radioterapico durante l'operazione chirurgica, in modo da avere un'azione diretta e localizzata del trattamento;
  - *trattamento postadiuvante*: si esegue il trattamento radioterapico a seguito dell'operazione chirurgica, per integrarla o completarla;
  - *trattamento adiuvante pre e post-operatorio*: si effettua il trattamento radioterapico prima e dopo l'intervento chirurgico;
- *trattamento precauzionale*: si esegue il trattamento radioterapico quando, in seguito a trattamenti da cui si è ottenuto una risoluzione locale del tumore, è presente un'alta probabilità che il tumore possa ripresentarsi in tale zona;
- *trattamento palliativo*: si esegue il trattamento radioterapico per alleviare sintomi nel paziente, tra cui il dolore, nei casi in cui la malattia non possa essere curata. In molti casi esso può contribuire a rallentare la progressione del tumore a livello locale, riducendo la massa tumorale sugli organi adiacenti vitali.

## **1.1 – Il centro di radioterapia**

L'erogazione del trattamento radioterapico è resa possibile dalla collaborazione stretta di vari operatori sanitari tra cui:

- Il *medico, oncologo radioterapista*, che ha una particolare preparazione sia clinica che tecnologica, per l'uso terapeutico delle radiazioni ionizzanti in campo oncologico.
- Il *fisico medico addetto alla radioterapia*, che ha la responsabilità degli apparecchi per il loro funzionamento e sicurezza; egli elabora anche soluzioni tecniche per il trattamento da condividere con il medico radioterapista, il quale poi andrà a scegliere il trattamento più idoneo.
- Il *tecnico di radiologia medica addetto alla radioterapia*, che ha una preparazione sia come tecnico di radiologia in senso generale, che come tecnico radioterapista in particolare. Egli effettuerà, di giorno in giorno, il trattamento al paziente, che dovrà essere messo sempre nella giusta posizione. Inoltre provvede, sotto la guida del medico, a tutte quelle operazioni di tipo radiologico, che servono per localizzare la parte del corpo che deve essere irradiata.

### **1.1.1 – Il paziente**

Quando un paziente si presenta presso un centro di radioterapia, per prima cosa vengono raccolte il maggior numero di informazioni riguardanti la sua storia clinica. Poi, dopo una visita accurata, vengono svolti o richiesti esami per stabilire l'estensione della malattia. Dopo di che, il radioterapista decide il tipo di trattamento che deve essere messo in atto, valutando le possibilità tecniche, per irradiare la zona dove ha o ha avuto sede la neoplasia.

### **1.1.1.1 – Linee guida per un trattamento radioterapico**

Il paziente, per fare la radioterapia, viene fatto entrare nella stanza di trattamento, dove è posta la macchina, e posizionato su un lettino nella medesima posizione per ogni trattamento erogato. Il paziente, verrà lasciato solo nella stanza di trattamento, sotto l'attenta sorveglianza dei tecnici addetti alla radioterapia che lo seguiranno mediante l'uso di telecamere e di un interfono.

Durante le prime sedute del trattamento, e talvolta durante anche tutto il periodo, si effettueranno saltuariamente delle verifiche su pellicola o su carta, per confermare l'esatta esecuzione del trattamento vero e proprio.

La dose complessiva di radiazioni, viene decisa in base alle caratteristiche del tumore e viene somministrata in genere una volta al giorno per cinque giorni alla settimana, per un certo numero di settimane. Il trattamento può essere anche effettuato più volte al giorno, oppure una, due, tre volte alla settimana, a seconda del parere del medico e dello stato della malattia, per ottenere l'attenuazione, o la scomparsa di un sintomo, e permettere al paziente di recarsi il meno frequentemente possibile al centro di radioterapia.

La radioterapia esterna, non rende in alcun modo nessuna parte del corpo radioattiva e non ci sono problemi nei contatti con le altre persone, una volta usciti dalla seduta di radioterapia.

Il trattamento, lungo il suo corso, può essere modificato, per ridurre progressivamente la dose agli organi vicino al tumore, e indirizzare tutta la dose necessaria alla zona da curare.

Ogni paziente ha una propria reazione al trattamento radioterapico, sia dal punto di vista psichico che fisico. È molto importante che il paziente sia motivato alle cure che fa, che ne conosca sia gli effetti positivi che quelli indesiderati. Ogni incertezza deve essere chiarita con il medico, per limitare fonti di disagio e paura. Il paziente deve giudicare se gli è possibile continuare la propria attività lavorativa durante il trattamento, compatibilmente con le proprie condizioni generali; deve potersi riposare per tutto il tempo che desidera. Durante il trattamento radioterapico, il paziente può

sentirsi depresso, frustato, arrabbiato: è perciò importante condurre una vita che sia più vicina possibile alle proprie abitudini lavorative, affettive, e di svago.

A seconda della zona del corpo che verrà irradiata, il paziente potrà avere alcuni disturbi che possono essere prevenuti e curati:

- a) *sulla pelle della zona irradiata*: durante il trattamento radioterapico esterno, la pelle che si trova in corrispondenza del fascio di radiazioni, può subire delle alterazioni, arrossandosi e diventando più secca, o addirittura rompersi in alcuni punti;
- b) *su capelli e peli*: la perdita dei capelli durante il trattamento si ha solo nel caso in cui una parte o tutto il cuoio capelluto venga compreso nel trattamento (ciò vale anche per i peli);
- c) *sull'encefalo*: la radioterapia al cervello può provocare mal di testa, nausea, vomito, e talvolta un peggioramento transitorio dei sintomi già presenti;
- d) *sulle mucose della bocca e della gola*: possono subire alterazioni diventando più rosse con alterazioni che rendono più difficile la masticazione; si possono avere alterazioni del gusto per irradiazione delle aree della bocca in cui sono presenti papille gustative;
- e) *sulla saliva*: alla fine del trattamento, se le ghiandole salivari maggiori (parotidi) sono state incluse nel trattamento, la quantità della saliva diviene scarsa, con conseguente difficoltà nella masticazione e nella deglutizione del cibo;
- f) *sulla mammella*: disturbi riguardano un eventuale arrossamento della pelle in questa zona;
- g) *sul polmone*: il trattamento può coinvolgere zone piuttosto grandi, ciò può causare stanchezza marcata da parte paziente. Inoltre, alla fine del trattamento possono verificarsi disturbi legati all'infiammazione dell'esofago con difficoltà e dolore nel passaggio del cibo, e dopo varie settimane può comparire tosse e difficoltà respiratoria legate a un'infiammazione del tumore compreso nel volume di trattamento;

- h) *sull'addome*: esistono diversi organi sensibili in questa zona, che se compresi nell'area di trattamento, reagiscono secondo le loro peculiari funzionalità.

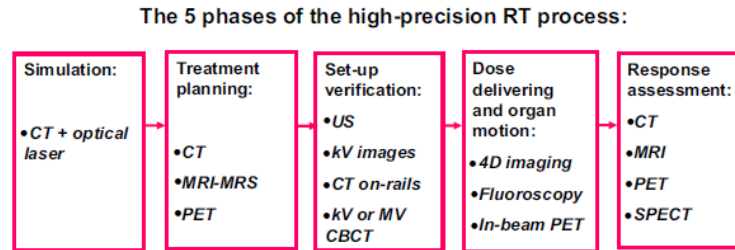
Dopo la fine della radioterapia, se tutta la cura oncologica è terminata, il paziente entrerà nella fase dei controlli periodici, che potranno essere effettuati presso il centro radioterapico medesimo. Durante le visite di controllo potranno essere richiesti esami del sangue, radiografie, o esami quali tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM), soprattutto se la malattia era collocata in sedi inaccessibili ad un esame dall'esterno.

## 1.2 – Fasi della radioterapia

Gli sviluppi tecnologici delle tecniche di imaging sono strettamente correlati al trattamento radioterapico, in primo luogo per localizzare nel modo più preciso possibile il confine del volume tumorale da colpire, quindi per stabilire come procedere nel trattamento.

Tipicamente, il trattamento radioterapico si può suddividere in 5 macro fasi (figura 1):

1. Simulazione
2. Piano di trattamento
3. Strategie di correzione degli errori di set-up
4. Erogazione del trattamento
5. Valutazione della risposta al trattamento



**Figura 1** Rappresentazione schematica delle modalità di imaging utilizzate nelle diverse fasi del trattamento radioterapico: tomografia computerizzata (TC), immagini di risonanza magnetica (RM), spettroscopia di risonanza magnetica (MRS), ultrasuonografia (US), immagini kV, immagini MV, tomografia computerizzata a fascio conico (CBCT).

### 1.2.1 – Simulazione

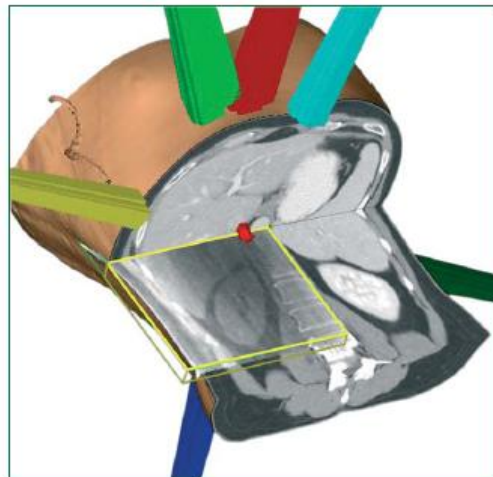
In questa fase, si acquisiscono le informazioni anatomiche del paziente. Un approccio più vecchio, si basa su un simulatore convenzionale a due dimensioni, composto da un tubo a raggi X capace di compiere gli stessi movimenti meccanici di quello utilizzato nell'erogazione del trattamento. Ma, l'uso di un simulatore 2D da solo, non può dare informazioni tridimensionali né una visualizzazione del volume occupato dai tessuti molli, per questo motivo è diventato ben presto in disuso. Nella radioterapia moderna la modalità di imaging più diffusa è la tomografia computerizzata, grazie ai suoi costi accessibili, e alla buona qualità delle immagini per quanto riguarda la definizione della densità dei tessuti analizzati.

In questa fase, il paziente è posizionato (grazie all'uso di laser ottici) e immobilizzato nello stesso modo in cui sarà durante l'erogazione del trattamento. Le informazioni strutturali del paziente sono ottenute da acquisizioni con TC: le immagini così ottenute forniscono informazioni tridimensionali sull'anatomia del paziente, e vengono trasferite al sistema di pianificazione della radioterapia per definire il piano del trattamento.

### 1.2.2 – Piano di trattamento

In questa fase, è possibile distinguere due stadi ben definiti: per prima cosa si quantifica l'estensione del tumore e si valuta il rischio associato ad esso relativamente agli organi adiacenti, di conseguenza si definisce la dose di radiazioni da erogare e il piano di procedimento ottimale per il trattamento.

Si quantifica l'estensione del tumore grazie all'uso di immagini biomediche ottenute generalmente con RM o TC, a seconda del tipo di tumore e di dove esso sia situato. Inoltre è possibile combinare diverse modalità di acquisizione di immagini tra loro, per ottenere una visualizzazione ottimale del tumore e della zona in cui esso è situato, un esempio è mostrato in figura 2, dove è rappresentata una fusione multimodale di immagini 3D.



**Figura 2** Rappresentazione di un tumore al fegato non operabile mediante tomografia computerizzata a fascio conico lungo il piano coronale (in giallo), acquisita durante il trattamento per la delineazione del volume bersaglio, e successivamente registrata per la fase di pianificazione del trattamento con tomografia computerizzata con mezzo di contrasto. Il tumore centrale adiacente alla vena porta (in rosso), è stato trattato con sei fasci non complanari (fasci colorati).

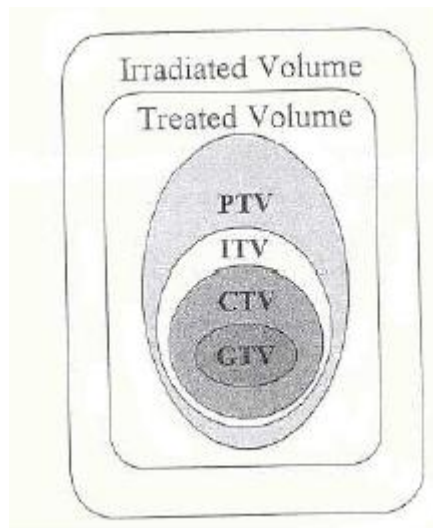


### 1.2.3 – Strategie di correzione degli errori di set-up

In questa fase, il paziente è disposto nella medesima posizione utilizzata nella fase di simulazione.

Per ottenere una migliore distribuzione della dose di radiazioni nel volume bersaglio, vengono disegnati i campi di irradiazione con un margine di sicurezza al fine di minimizzare l'irradiazione dei tessuti sani e quindi per ridurre il rischio di effetti collaterali. Allo stesso tempo, i margini devono essere sufficientemente ampi da coprire adeguatamente il volume bersaglio e non compromettere la probabilità di ottenere il controllo locale della malattia.

Tipicamente il volume del tessuto trattato viene suddiviso in diverse regioni, come mostrato in figura 3:



**Figura 3** Rappresentazione schematica rappresentante i tipi di volume utilizzati nella pianificazione tridimensionale del trattamento, come è stata definita dall' *International Commission on Radiation Units and Measurements*.

Il *Gross Tumor Volume* (GTV) corrisponde al volume di neoplasia palpabile o visibile.

Il *Clinical Target Volume* (CTV) è il volume che contiene il GTV e l'estensione microscopica, subclinica di malattia, che deve essere trattata.

L' *Internal Target Volume* (ITV) contiene il margine che tiene conto dei movimenti fisiologici (detto *Internal Margin*) e delle variazioni in dimensioni, forma e posizione del CTV durante la terapia.

Il *Planning Target Volume* (PTV) include il CTV con margini di sicurezza intorno. Viene definito per selezionare le appropriate dimensioni che consentono di assicurare la dose al CTV.

Per una radioterapia ad alta precisione, il volume da trattare deve essere conforme al PTV, per questo motivo è molto importante definire correttamente il range di incertezze di set-up, e fornire margini adeguati dal CTV al PTV, per evitare il rischio di errori geometrici durante l'erogazione del trattamento.

L'errore di set-up, è definito come la differenza tra la posizione che il paziente assume e quella che avrebbe dovuto assumere durante il trattamento.

Per ridurre gli errori di set-up, sono utilizzati due tipi di approcci, entrambi basati sulle tecniche di imaging: uno comprende una procedura 'online', l'altro una 'offline'.

Nella procedura 'online', acquisizioni e informazioni sull'assestamento del tumore vengono prese giornalmente, tipicamente prima di ogni trattamento: semplici correzioni sono fornite per migliorare la posizione del paziente prima dell'erogazione delle radiazioni.

Nella procedura 'offline', si acquisiscono le immagini senza intervenire immediatamente sul paziente: nel caso siano erogati più trattamenti (tipicamente tre o più di tre), si effettua una analisi statistica per calcolare l'offset (dovuto a errori sistematici) e la deviazione standard degli errori di set-up del paziente. La correzione degli errori sistematici, principalmente dovuto ad incertezze geometriche del volume bersaglio, avrà effetto sulla restante parte del trattamento. La certezza dell'analisi statistica cresce all'aumentare del numero dei trattamenti erogati. In generale, le correzioni dovute al metodo 'online' portano a grande riduzione dei cosiddetti errori geometrici rispetto alla strategia 'offline', ma sia la spesa che il lavoro compiuto

durante l'erogazione del trattamento, e il numero di immagini acquisite, è molto maggiore. La procedura 'online' è più appropriata nel caso di tumori molto vicini a tessuti vitali. Attraverso la procedura 'offline', si possono registrare di volta in volta gli errori di set-up del paziente, e utilizzare queste informazioni prima della successiva seduta per individuare il volume del tumore che dovrà essere irradiato.

Al momento, una ripianificazione giornaliera non è fattibile perché troppo laboriosa e dispendiosa: un possibile scenario di procedimento, è quello di fare acquisizioni giornalmente sullo stadio del tumore, e modificare il piano di procedimento della terapia solo se il tumore o l'area dei tessuti sani muta.

Ancora, non è stata stabilita né una frequenza standard di acquisizione delle immagini, né la soglia oltre la quale è necessario ripianificare la radioterapia: gli sviluppi nel definire automaticamente il confine dei tessuti sani, di pianificare la terapia e nel correggere gli errori, sono necessari per avere una pianificazione della terapia ottimale e correggere prontamente gli errori.

#### **1.2.4 – Erogazione del trattamento**

In questa fase, l'erogazione della dose prescritta, avviene in accordo al piano di trattamento stabilito.

#### **1.2.5 – Valutazione della risposta al trattamento**

Infine, in questa quinta fase, si valuta la risposta del tumore a seguito del trattamento radioterapico, per stabilire e pianificare gli eventuali trattamenti successivi.

Un indicatore comunemente accettato del successo della radioterapia, contenuto nel *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)*, è la diminuzione del volume del tumore e della lesione ottenuto grazie a un miglioramento delle immagini di TC ed RM.

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) è una tecnica che prevede l'utilizzo di immagini biomediche al fine di assicurare il corretto posizionamento del paziente durante le singole sedute di trattamento, e di ridurre il 'margine' di tessuto sano che circonda il volume tumorale bersaglio, affinché non venga colpito dalla radiazione destinata alla massa tumorale.

## **2 – Il ruolo della risonanza magnetica nel trattamento radioterapico**

In generale il successo dell'imaging legato alla risonanza magnetica, è dovuto a tre fattori fondamentali:

- osservazione di grandezze fisiche caratteristiche della struttura tissutale con notevole capacità di discriminare i tessuti molli;
- uso di radiazione elettromagnetica non ionizzante;
- acquisizione di immagini di sezioni (secondo piani con orientazione qualsiasi) e in generale di volumi.

Per questo motivo, la risonanza magnetica ha assunto un ruolo sempre più importante nella cura oncologica dei tumori, soprattutto in associazione al trattamento radioterapico: per molte regioni anatomiche, come il sistema nervoso centrale, testa, collo e area pelvica, è considerata essere la tecnica di imaging più appropriata nel definire lo stadio, e l'assetto spaziale del tumore.

### **2.1 – La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT)**

La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT), è una tecnica che utilizza acquisizioni frequenti di immagini durante il corso della radioterapia, al fine di migliorare la precisione e l'accuratezza dell'erogazione del trattamento nella fase di correzione degli errori di set-up. Infatti grazie agli sviluppi della TC, della RM, di software per la pianificazione della terapia ed erogazione della stessa attraverso controllo computerizzato, è stato possibile uniformare la radiazione nel modo più preciso possibile ai confini predefiniti del tumore, risparmiando i tessuti sani.

Nella IGRT, le macchine che erogano la radiazione, sono dotate di speciali tecnologie di imaging che permettono di avere un'immagine del tumore, immediatamente prima, o durante la terapia, mentre il paziente è posizionato per ricevere il trattamento. In questo modo, è possibile ottimizzare la posizione del paziente e il raggio radiante viene erogato in modo da andare a colpire più precisamente il confine del volume tumorale e lasciare intatti i tessuti sani.

La tomografia computerizzata, l'imaging a risonanza magnetica, gli ultrasuoni (US), e immagini a raggi X possono essere utilizzati nella radioterapia guidata dalle immagini per la visualizzazione di ossa o di tessuti molli. Altri metodi per la IGRT, usano dei markers disposti sul corpo del paziente o all'interno di esso.

La IGRT è particolarmente indicata per trattare tumori in aree del corpo soggette a movimenti, o tumori in aree circondate da tessuti e organi vitali.

Perciò, la IGRT è diventata fondamentale per il trattamento radioterapico, perché costituita da tecniche ad alta precisione che permettono la risoluzione di tutti quei problemi legati alla radioterapia stessa, come definire accuratamente il confine del volume bersaglio, e studiare il movimento degli organi durante l'erogazione del trattamento, per non colpire i tessuti sani, e risolvere i problemi legati agli errori di set-up.

### **2.1.1 – Movimento degli organi**

Il movimento degli organi durante il trattamento radioterapico è uno dei principali problemi di questa tecnica, ed è dovuto alla respirazione del paziente con conseguente aumento e diminuzione del volume della cassa toracica, movimento del diaframma, e movimenti peristaltici dell'intestino.

La radioterapia guidata dalle immagini può essere utilizzata per monitorare i movimenti degli organi dovuti soprattutto alla respirazione: includere la variabile temporale durante le fasi principali della radioterapia (acquisizione delle immagini,

pianificazione del trattamento e somministrazione della dose), ha permesso di implementare un nuovo tipo di terapia a 4-dimensioni, denominata *4D-radiotherapy*.

In questo tipo di radioterapia, l'analisi dei cambiamenti anatomici durante il corso di pianificazione ed erogazione del trattamento, permette di ridurre i margini del *Planning Target Volume* (PTV), misurando allo stesso tempo il movimento del *Clinical Target Volume* (CTV) ad ogni fase della respirazione del paziente.

La IGRT può essere erogata secondo tre differenti metodi:

1. in apnea;
2. in respiro controllato;
3. delineando il margine del tumore;

Nel primo metodo, al paziente è imposto di trattenere il respiro durante la fase di simulazione e quella di erogazione della terapia. In questo modo non vi sono movimenti degli organi durante la simulazione, e viene acquisita un'immagine CT della zona di interesse.

In respiro controllato, il paziente respira liberamente, e il trattamento è erogato solo in fasi ben definite del ciclo respiratorio, e in queste fasi vengono fatte acquisizioni CT.

Infine, nella terza modalità, il paziente respira liberamente e il campo di erogazione, si muove seguendo il *Clinical Target Volume* (CTV) durante il ciclo respiratorio. Ciò è possibile grazie all'acquisizione di dati 3D nel tempo, durante la fase di simulazione.

Con la tomografia computerizzata posso soddisfare tutti e tre i tipi di metodi, mentre l'imaging a risonanza magnetica è utilizzata solo nei casi in cui al paziente è permesso di respirare liberamente.

Il controllo del volume del tumore attraverso l'uso di immagini acquisite durante il trattamento radioterapico ha permesso di ridurre fortemente la dose di radiazioni a tessuti sani circostanti alla massa tumorale: ciò è stato possibile anche grazie al controllo degli errori di set-up, come già descritto precedentemente.

### **2.1.2 – Utilizzo e diffusione della IGRT**

Fino alla fine degli anni '70, il radioterapista non aveva alcuna possibilità di vedere il volume tumorale da colpire: non restava quindi che irradiare con la stessa dose un volume anatomico con tutto il suo contenuto: volume tumorale e organi sani.

Oggi, con la radioterapia guidata dalle immagini, sono stati ottenuti vantaggi consistenti nel campo della radioterapia oncologica, perché essa di fatto si presenta come opportunità terapeutica concreta, talvolta prioritaria, e non più come soluzione palliativa o limitata a casi particolari.

La finalità principale della IGRT è l'eradicazione della massa tumorale, anche se localizzata vicino a organi vitali, con la preservazione dei tessuti sani. Inoltre, la riduzione di tossicità nel paziente grazie all'impiego di questa tecnica, ha incoraggiato l'utilizzo della IGRT nel trattamento di numerose neoplasie maligne, con finalità curative: numerosi tumori della prostata possono essere trattati mediante IGRT con un numero di sedute circa dimezzato rispetto a quelle richieste dalla radioterapia tradizionale; i tumori del polmone di primo e secondo stadio non operabili, costituiscono un'altra indicazione elettiva alla IGRT; i tumori al fegato, sono trattati con efficacia dalla IGRT, così come i tumori al pancreas; per quanto riguarda i tumori all'encefalo, il grande vantaggio offerto dall'IGRT riguarda i tumori alla base cranica.

L'aumento della dose al tumore attraverso l'utilizzo di questa tecnica, ha aumentato l'efficacia della radioterapia in tutti questi tipi di neoplasie maligne. In questo modo è possibile incrementare il numero di pazienti guariti senza complicazioni, e quindi migliorare il cosiddetto "indice terapeutico" del trattamento. Anche se la tecnologia IGRT appare ancora poco documentata dal punto di vista della valutazione clinica a lungo termine, è stato stimato che nel 20% dei casi essa è indicata come terapia da seguire nel trattamento delle neoplasie maligne, in particolare in alcuni distretti corporei: prostata, polmone, pancreas, cervello.

Per quanto riguarda la diffusione a livello nazionale delle apparecchiature per IGRT, si possono mettere a confronto dati relativi a Gennaio 2012 e Gennaio 2015 derivanti dai documenti messi a disposizione dall'AIRO: Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica. Già nel 2012, alcune regioni italiane come l'Emilia



Romagna, hanno promosso e finanziato studi prospettici per l'istallazione e l'utilizzo di apparecchiature per IGRT nei Centri di Radioterapia. Nel medesimo anno si è registrato che oltre 50 acceleratori lineari per IGRT erano presenti sul territorio nazionale.

All'inizio del 2015 è stato registrato che in Italia esistono 186 centri di Radioterapia Oncologica con una media nazionale di circa 3 centri ogni milione di abitanti. La media di centri di Radioterapia Oncologica risulta essere più bassa al Sud (2,7) e più alta al Centro (3,7). Per quanto riguarda le macchine disponibili esistono 377 acceleratori lineari (linac) e 38 apparecchiature in grado di eseguire tecniche speciali: la media nazionale è di circa 6 linac per milione di abitanti ma la loro distribuzione sul territorio varia sensibilmente da regione a regione. Globalmente nelle regioni del Nord esistono 184 linac (pari a 6,7 linac per milione di abitanti), nel Centro 99 linac pari 7,4 linac per milione di abitanti e nel Sud e nelle isole 94 linac pari a 4,9 linac per milione di abitanti. È evidente pertanto una disomogeneità territoriale con alcune regioni che raggiungono, a volte superandoli, gli standard europei che prevedono dalle 7 alle 8 macchine di alta energia per milione di abitanti ed altre che sono molto al di sotto di essi. In particolare, prendendo come riferimento il numero di 450 pazienti trattati per anno per macchina, come proposto dalla *Directory of Radiotherapy Centers* della *International Agency for Atomic Energy*, e considerando i 366.000 casi di neoplasie non cutanee/anno previsti dal sito "Tumori in Italia", di cui 228.000 bisognosi di un trattamento radioterapico, sarebbero necessarie 506 unità di radioterapia a fronte delle 415 esistenti, tra linac ed apparecchi per le tecniche speciali, e quindi esisterebbe una carenza di 91 macchine in totale.

A titolo di esempio, secondo una ricerca effettuata dal *Directory of Radiotherapy Centres* (DIRAC) si registrano solo 10 Centri di Radioterapia in Danimarca, con 5.4 linac per Centro, in un Paese circa 5.5 milioni di abitanti, contro 172 Centri e 2,3 linac per Centro in Italia, per quasi 61 milioni di abitanti. Si rileva quindi come la Danimarca, con una superficie di appena 43.000 km<sup>2</sup> e solo 10 grandi Centri possa soddisfare più adeguatamente le esigenze dei malati neoplastici rispetto all'Italia con 172 Centri per 301.000 km<sup>2</sup>. Concludendo, è possibile indicare come sia necessaria in generale, una Struttura complessa di radioterapia ogni 300.000 abitanti, e di un linac ogni 100-150000 abitanti.

## **2.2 – Vantaggi e svantaggi della risonanza magnetica applicata alla radioterapia guidata dalle immagini**

La procedura standard nella fase di pianificazione del trattamento radioterapico, consiste nell'utilizzare immagini TC per discriminare facilmente ossa, aria e tessuti della zona di interesse, ma è molto difficile distinguere i tessuti molli tra loro, soprattutto nella zona dell'addome e nell'area pelvica.

Invece, utilizzando diverse sequenze di immagini ottenute con la risonanza magnetica, il tumore e il confine tra esso e i tessuti sani circostanti vengono definiti in modo più preciso: per questo motivo, le immagini di risonanza magnetica possono fornire una descrizione migliore del volume bersaglio che si andrà a colpire durante il trattamento radioterapico (vedi [figura 4](#)).

Un altro vantaggio dell'uso della risonanza magnetica rispetto alla tomografia computerizzata sta nella capacità di evitare gli artefatti ossei e metallici: un artefatto, conduce a immagini con erronee rappresentazioni dell'anatomia del paziente che, se non riconosciute, possono determinare errori nella diagnosi. Per esempio, le larghe e spesse ossa corticali possono attenuare le radiazioni e ridurre la qualità nella visualizzazione dei tessuti molli circostanti, spesso oscurando l'identificazione del tumore collocato nelle vicinanze.

Le immagini di risonanza magnetica possono essere utilizzate per valutare se il tumore analizzato fa parte del tessuto che è già stato trattato, oppure sia un'evoluzione del tumore stesso nella zona già irradiata, e in quest'ultimo caso stabilire se iniziare un trattamento anticipato rispetto al previsto o meno.

Con la risonanza magnetica si possono indagare tutte le direzioni spaziali, anche oblique, del volume analizzato e ciò permette di avere una visione completa della zona di interesse.

Un ulteriore pregio delle immagini derivanti dalla risonanza magnetica, oltre a fornire una coerenza e affidabilità concrete nel delineare il confine del volume bersaglio, è soprattutto quello di provvedere a informazioni sia morfologiche che funzionali di esso: ciò ha permesso l'associazione della RM ad un trattamento

simultaneo con la radioterapia, e lo sviluppo di una radioterapia guidata dalle immagini di risonanza magnetica.

Anche se la risonanza magnetica ha diversi pregi come tecnica di imaging utilizzata al fianco della radioterapia, rimane comunque da definire quale sia in generale la tecnica di imaging più adatta per valutare la prima risposta al trattamento, e con quale frequenza acquisire immagini durante il trattamento per avere una radioterapia che si adatti nel tempo.

Un riassunto delle caratteristiche positive e negative dell'utilizzo della risonanza magnetica come tecnica di imaging è rappresentato in tabella 1:

<i>Features</i>	<i>Advantages</i>	<i>Disadvantages</i>
Patient	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noninvasive or minimally invasive</li> <li>• Minimal patient risks</li> <li>• Nonionizing (particularly beneficial for children and pregnant women)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Claustrophobia</li> <li>• Contraindicated in patients with some pacemakers or internal loose metal foreign bodies particularly in the orbits</li> </ul>
Imaging	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wide range and functionality of imaging parameters</li> <li>• Superior soft tissue imaging</li> <li>• Excellent spatial resolution</li> <li>• True multiplanar capability</li> <li>• Improved definition of tumor extent and delineation for treatment volumes because of better imaging of soft tissue structures and tissue planes especially postsurgery</li> <li>• May distinguish between posttreatment fibrosis and tumor recurrence</li> <li>• Can avoid image artifact from metal prostheses and large bony regions</li> <li>• Able to reduce inter- and intraobserver variability</li> <li>• Can provide functional and biological information for functional avoidance or biological targeting</li> <li>• Ultrafast volumetric and cine mode acquisitions to assess temporal-spatial variations for target motion or deformation</li> <li>• Can be coregistered with CT data for radiotherapy treatment planning</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lack of electron density information for dosimetry</li> <li>• Lack of cortical bone information to create digitally reconstructed radiographs</li> <li>• Image distortion (systems and object-induced distortions)</li> <li>• May have longer scan times than CT with potential for motion artifacts</li> <li>• Need for specific training to comprehend and understand MR imaging</li> <li>• Radiotherapy systems can only import transverse MR images and cannot take full advantage of sagittal and coronal in-plane MR images</li> <li>• Most immobilization devices may not be MR compatible</li> </ul>
Contrast agents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• New contrast agents (i.e., USPIO) for nodal assessment</li> <li>• Less incidence of allergic reactions to gadolinium than iodine-based contrast agents</li> </ul>	
Machine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scanner bore flange openings can lessen patient claustrophobia</li> <li>• Open systems for easier patient access, tolerance, and positioning for RT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Smaller bore than CT (52 cm vs 82 cm to 85 cm)</li> <li>• Less available and accessible than CT</li> <li>• Curved table top</li> </ul>

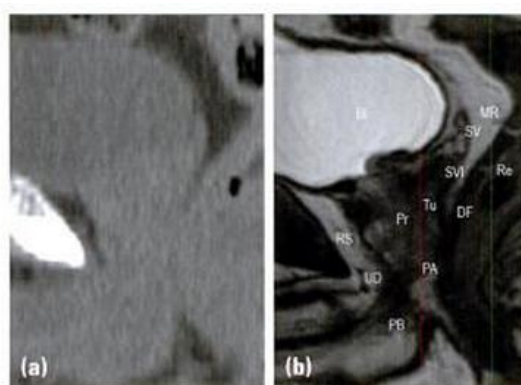
**Tabella 1** Vantaggi e svantaggi dell'uso di immagini di risonanza magnetica per la pianificazione del trattamento radioterapico. Nota: CT: tomografia computerizzata, MR: risonanza magnetica, RT: radioterapia, USPIO: ultrasmall paramagnetic iron oxide.

Benché la risonanza magnetica sia una tecnica vantaggiosa e allettante per la pianificazione di un trattamento radioterapico, vi sono alcuni problemi che devono essere presi in considerazione per quanto riguarda la detezione del volume bersaglio, o per aspetti che riguardano le poche informazioni sulla densità degli elettroni presenti nella zona analizzata, e alcune potenziali distorsioni delle immagini di RM.

Infatti, per la pianificazione di un qualsiasi trattamento radioterapico, è necessario avere immagini che indichino precisamente la geometria della zona che si considera e che diano informazioni anche sulla densità di elettroni in essa presente, necessaria per avere informazioni sulla disomogeneità dei tessuti e per il calcolo della dose di radiazione da erogare.

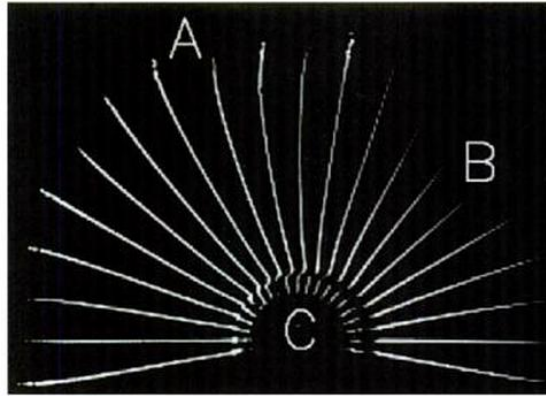
È possibile ottenere queste informazioni dalle immagini TC, in cui le unità (o numeri) di Hounsfield possono essere calibrati per il calcolo della densità elettronica, oppure è possibile assegnare manualmente un numero al grado di attenuazione di raggi X osservato, senza l'utilizzo di immagini RM: questo metodo però potrebbe diventare troppo lungo e dispendioso.

È da tener presente, che in regioni anatomiche come quella pelvica, del collo o del torace, è possibile assegnare un numero preciso corrispondente all'attenuazione dei raggi X solo con l'ausilio di immagini TC, perché sono zone in cui sono presenti in quantità considerevole, aria, ossa e vari tessuti. Una soluzione a questo problema, è quella di creare un'unica immagine a partire da due di risonanza magnetica e tomografia computerizzata, che abbia informazioni derivanti da entrambe le tecniche, in modo da calcolare la dose di radiazioni da erogare nel modo più preciso possibile (vedi [figura 4](#)).



**Figura 4** Caso di cancro alla prostata, visione sagittale con immagini di tomografia computerizzata (a), e di risonanza magnetica (b). Il tumore e la vescicola seminale sono visibili nell'immagine (b), mentre non lo risultano nell'immagine (a). È presente anche una notevole distinzione tra la prostata e le strutture adiacenti come il diaframma urogenitale, il retto, e la vescica con l'immagine RM piuttosto che con quella TC. **Bl**: vescica; **DF**: fascia di Denonvilliers; **MR**: mesorectum; **PA**: apice prostatico; **PB**: base prostatica; **Pr**: prostata; **Re**: retto; **RS**: spazio retro pubico; **SV**: vescicola seminale; **SVI**: invasione nella vescicola seminale; **Tu**: tumore; **UD**: diaframma urogenitale.

Un altro importante problema da affrontare con l'uso della risonanza magnetica per la radioterapia, è la distorsione dell'immagine. Le distorsioni delle immagini di RM possono essere classificate in due categorie: relative al sistema o indotte dall'oggetto.



**Figura 5** Illustrazione delle varie forme di distorsione nelle immagini di risonanza magnetica attraverso un'alimentazione phantom costituita da una serie di tubi complanari riempiti d'acqua, incorporati in un solido di plastica circolare (PMMA). Gli effetti della distorsione di sistema sono mostrati nelle curve apparenti dei tubi A e nella scomparsa delle linee in B, la quale è attribuita alla distorsione causata dalla curvatura del piano immagine. Le distorsioni da suscettività magnetica sono riportate nella porzione C a causa della presenza del supporto di plastica, che forma distorsioni là dove i tubi entrano.

Le distorsioni relative al sistema, sono dovute a diversi fattori correlati tra loro e tutti riconducibili a imperfezioni del magnete, del sistema operativo, e della procedura di ricostruzione dell'immagine. Altri fattori che contribuiscono sono: la presenza di disomogeneità con il campo magnetico, la non linearità del gradiente del campo magnetico applicato, e la presenza di correnti parassite nel momento in cui applico i gradienti o accendo e spegno la macchina. In generale, gli effetti delle distorsioni relative al sistema, sono trascurabili al centro del campo magnetico, ovvero nella zona in cui esso è più omogeneo, e aumentano con il diminuire dell'omogeneità del campo magnetico, cioè in periferia (vedi [figura 5](#)).

Le distorsioni indotte dall'oggetto, riguardano la suscettività magnetica e lo spostamento chimico, detto anche chemical shift. Differenti tessuti potrebbero avere differenti e intrinseche suscettività magnetiche: ciò porta ad avere nel confine tra un tessuto e l'altro effetti rilevabili con distorsioni.

Gli effetti da chemical shift, sono causati dal differente comportamento che hanno i protoni nel grasso rispetto agli altri tessuti; ciò è rilevante soprattutto nella zona dell'addome e quella pelvica.

Per minimizzare e correggere queste distorsioni sono presenti sul mercato software appositi.

Le distorsioni relative al sistema possono essere quantificate e mappate con un apposito spettro, ottenuto da una sequenza di markers 3D, che correggono l'immagine del volume che vengono utilizzate per la pianificazione del trattamento radioterapico. Una seconda serie di markers è disposta per coprire le zone periferiche del campo magnetico, e correggere le distorsioni presenti. Sono presenti anche altri markers sulla superficie del paziente per correggere le distorsioni indotte dall'oggetto. Quindi, la posizione di tutti i markers è mappata utilizzando un algoritmo apposito.

In conclusione, per diminuire il più possibile le distorsioni relative al sistema, è opportuno disporre il paziente, o la zona di interesse, al centro del campo magnetico.

Alcune domande che bisogna porsi prima di effettuare un trattamento radioterapico coadiuvato dalle immagini di risonanza magnetica, sono riportate in tabella 2:

- 
- It is important to clarify the aim of MR imaging for the **radiotherapy** process. What is the MR going to demonstrate? Is morphological or functional information needed? What is the best MR sequence needed to provide the information? Are 3D or 4D data needed?
  - Will there be a need to use contrast agents and what type of contrast agents are needed?
  - What is the relevant volume or anatomical region to be imaged?
  - What degree of image resolution is needed?
  - What are the parameters for image acquisition (i.e., slice orientation, slice thickness, and slice gaps)?
  - What is the influence of various body coils or internal body MR probes on the MR images for coregistration?
  - What is the extent of MR image distortion associated with the MR sequence, FOV used, and in the anatomical region being imaged with the particular MR machine?
  - What is the appropriate quality assurance program to ensure reliability of image quality and data transfer?
- 

**Tabella 2** Domande necessarie da porsi nella scelta dell'imaging a risonanza magnetica per un trattamento radioterapico. Nota: 3D: tridimensionale, 4D: quadridimensionali, FOV: field of view, MR: risonanza magnetica.

## **2.3 – Applicazione delle immagini di risonanza magnetica nella cura dei tumori**

Alla luce delle considerazioni fatte, molti centri hanno integrato le acquisizioni di risonanza magnetica al trattamento radioterapico, sia per una migliore definizione del volume bersaglio che per un'efficace distinzione dei tessuti molli tra loro, requisiti fondamentali per poter irradiare solo la zona tumorale con la giusta dose di radiazioni. La radioterapia guidata dalle bioimmagini di risonanza magnetica è maggiormente adatta ad alcuni tipi specifici di tumore, analizzati nel seguito.

### **2.3.1 – Tumore al polmone**

Come evidenziato in precedenza, uno dei problemi principali della radioterapia rimane quello del movimento degli organi durante la respirazione del paziente, il quale può causare diverse incertezze nella delineazione del confine del tumore e nel calcolo della dose di radiazioni da erogare: questi problemi sono particolarmente evidenti nei tumori presenti nella zona toracica.

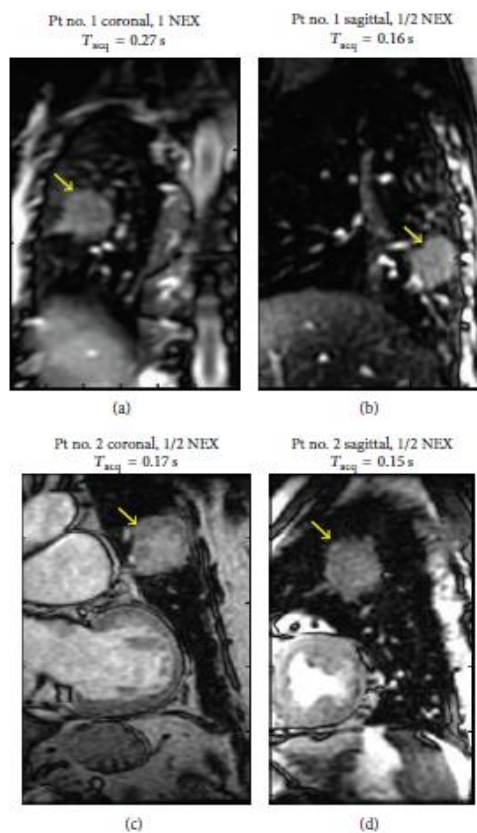
Attraverso le immagini di risonanza magnetica, riesco a catturare le variazioni del volume analizzato in ogni fase del ciclo di respirazione, senza fornire ulteriori radiazioni al paziente, ottenendo immagini prive degli artefatti presenti in quelle ottenute per tomografia computerizzata. Con la cine-2D MRI, si acquisiscono immagini su una fetta della zona anatomica considerata, con orientazione arbitraria, ripetendo l'acquisizione più volte nel tempo; con la 4D MRI, che concettualmente è simile alla cine-2D MRI, si considera l'intero volume, e non la singola fetta, nell'immagine da acquisire.

Attraverso uno studio (Amit, S. et al 2013) condotto su due pazienti affetti da cancro ai polmoni (vedi [tabella 3](#) e [figura 6](#); paziente 1: lobo medio polmone destro; paziente 2: lobo superiore polmone sinistro), si è verificato come le tecniche di imaging cine-2D MRI e 4D MRI, utilizzate durante l'erogazione del trattamento radioterapico, a

libera respirazione, senza l'utilizzo di ulteriori mezzi di contrasto, siano le migliori per ottenere informazioni circa il movimento, la deformazione e le interconnessioni del tumore polmonare con gli altri organi circostanti. In questo modo sono stati ottenuti velocemente sequenze di immagini dell'intero volume di un polmone, per analizzare i reali movimenti e le deformazioni durante il ciclo respiratorio. Il progresso della tecnologia nella risonanza magnetica, ha permesso di ottenere immagini dell'intero polmone in una frazione di secondo, per poter analizzare il suo movimento e riuscire a valutarne i cambiamenti ciclo per ciclo, in immagini 3D.

	Image orientation	Acquisition (cine-2D/4D)	Voxel size (mm <sup>3</sup> )	FOV (mm <sup>2</sup> )	TE/TR (ms)	Flip angle (deg)	$N_{avg}$	$T_{acq}$ (s)
Patient 1	Coronal	cine-2D	2 × 3 × 5	240 × 240	1.70/3.41	50	1.0	0.273
	Sagittal	cine-2D	2 × 3 × 5	240 × 240	1.70/3.41	50	0.5	0.164
Patient 2	Coronal	cine-2D	2.4 × 3 × 5	240 × 240	1.68/3.16	50	0.5	0.165
	Sagittal	cine-2D	2.4 × 3.3 × 5	240 × 240	1.68/3.16	50	0.5	0.152
	Coronal (slab)	4D (//accn = 4)	2.4 × 3 × 5	240 × 240 (8 slices)	1.91/3.82	50	0.5	1.561

**Tabella 3** Riassunto dei parametri registrati con l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica su pazienti affetti da cancro ai polmoni.



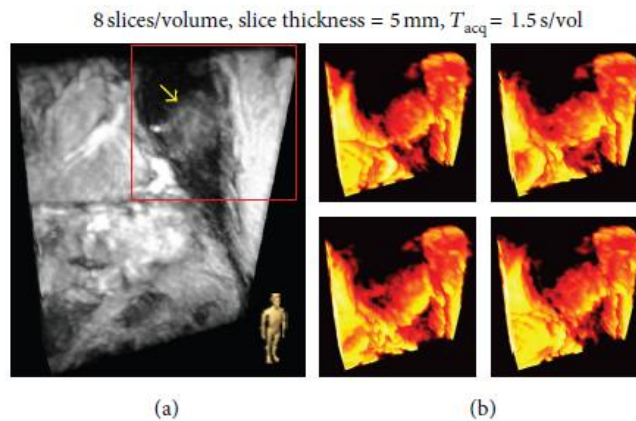
**Figura 6** Immagini RM acquisite in tempo reale con vista coronale (a) e sagittale (b) dal paziente 1, che presenta un tumore di 40 mm circa di diametro indicato dalla freccia, nel lobo sinistro inferiore. Immagini



RM acquisiti in tempo reale con vista coronale (c) e sagittale (d) dal paziente 2, che presenta un tumore di 60 mm circa di diametro nel lobo sinistro superiore.

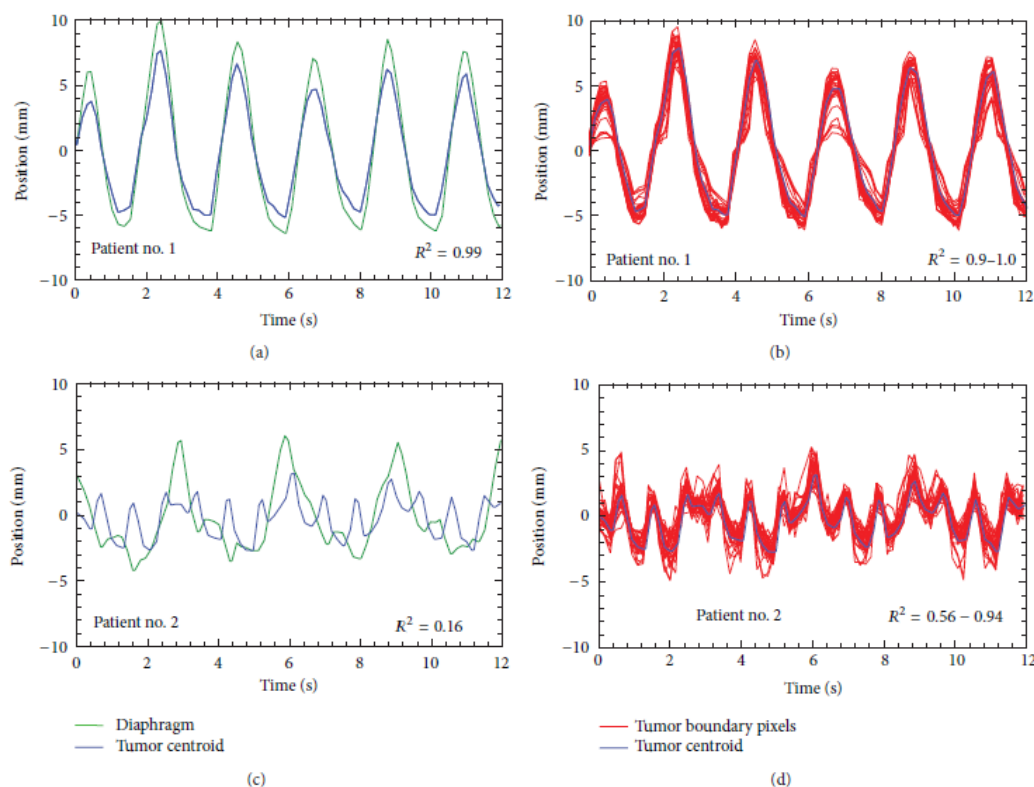
La figura 6 (a) e (b) è relativa al paziente 1, la figura 6 (c) e (d) al paziente 2: il tempo di acquisizione per immagine varia da circa 0.15 a 0.27 secondi, che è adeguato alla misurazione del movimento respiratorio. In questi casi, la massa del tumore, indicata da una freccia, può essere ben delineata.

La figura 7 (a) sottostante, mostra un frame delle acquisizioni sul paziente 2, nella figura 7 (b), la stessa zona viene rappresentata e renderizzata in quattro fasi respiratorie diverse:



**Figura 7** Immagine (a): acquisizione 3D del paziente 2. La freccia indica il tumore e l'icona in basso a destra indica l'orientamento dell'immagine rispetto alla posizione del corpo. Immagini (b): quattro fasi respiratorie del paziente renderizzate.

Infine, nella figura 8 vengono riportate le traiettorie della variazione della posizione del tumore nel tempo, durante un ciclo di respirazione del paziente.



**Figura 8** Traiettorie di movimento del tumore estratte da acquisizioni MR nell'arco di 12 secondi, dal paziente 1 e 2 (rispettivamente figura 8 (a) e (b), 8 (c) e (d)).

Nel paziente 1 (pannelli a e b), si constata che il movimento del diaframma è per lo più solidale con il centro della massa del tumore; il movimento di ogni singolo punto del confine del tumore considerato è solidale con il movimento del centro dello stesso, indicando l'assenza di significative variazioni o rotazioni della massa durante la respirazione.

Nel paziente 2 (pannelli b e c), si osserva che, mentre la respirazione è regolare, come verifico dall'andamento del movimento del diaframma nel tempo, il movimento del centro della massa del tumore non è correlato a quello del diaframma. Inoltre, il movimento del centro del tumore considerato non è correlato a quello di ogni singolo punto del confine di esso.

Concludendo, si osserva che la qualità dell'immagine, che definisce il volume del tumore rispetto ai tessuti circostanti, è ottimale per acquisizioni rapide nel tempo, necessarie durante il ciclo respiratorio e quindi attraverso l'utilizzo della IGRT è

possibile compensare questi errori ed ottimizzare il trattamento radioterapico al polmone.

### 2.3.2 – Tumore al collo e alla testa

Le immagini di risonanza magnetica, sono utili per definire quanto il tumore si sia infiltrato nel tratto superiore aereo-digestivo, nei tessuti connettivi adiacenti, nei tessuti molli circostanti, per identificare metastasi linfonodali ed estensioni perineurali.

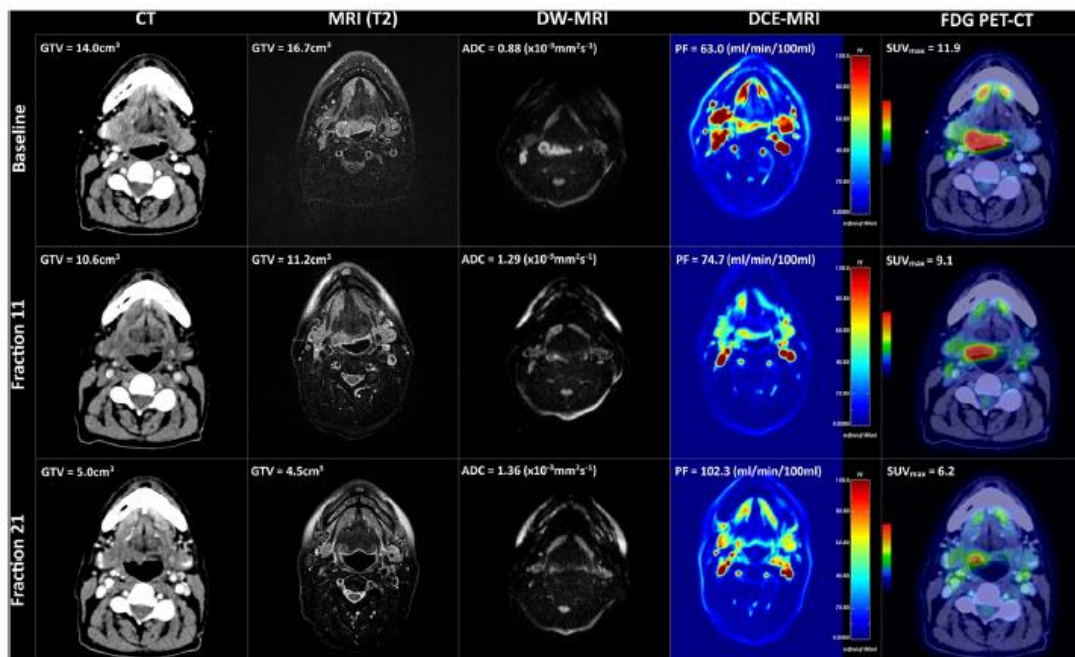
È noto, che il tumore durante la terapia può non rispondere allo stesso modo: è perciò necessario acquisire delle immagini durante la terapia stessa per erogare la giusta dose di radiazioni; la soluzione ottimale, sarebbe quella di effettuare test e approcci personalizzati al singolo paziente.

Per evitare gli artefatti ossei dei denti o della scatola cranica, che si avrebbero utilizzando le immagini di tomografia computerizzata, si utilizzano quelle di risonanza magnetica, che forniscono un'eccellente distinzione tra i tessuti molli, delineano con grande qualità il confine del tumore e danno informazioni di tipo biologico utili ai fini della terapia.

È stato compiuto uno studio su 8 pazienti affetti da cancro nelle zone della testa, del collo o vicino ad essi, il cui obiettivo era quello di identificare quale fosse la tecnica di imaging migliore per affrontare la radioterapia (Manil, S. et al 2015).

Patient	Primary tumor site	T-stage	N-stage	Differentiation	GTV <sub>MR</sub> (cm <sup>3</sup> )	Follow-up (months)	Disease recurrence
1	Oropharynx, tonsil	2	2b	Poorly	3.0	28	No
2	Supraglottis, Epiglottis	3	2b	Well	14.7	27	No
3	Hypopharynx, pyriform fossa	3	0	Moderately	4.0	28	No
4	Oropharynx, base of tongue	4a	1	Poorly	32.8	25	No
5	Oropharynx, base of tongue	2	1	Poorly	10.6	24	No
6	Oropharynx, base of tongue	2	2b	Moderately	6.4	20	No
7	Oropharynx, base of tongue	2	2b	Poorly	16.7	13	Distant metastases
8	Oropharynx, base of tongue	1	2b	Poorly	2.0	21	No

**Tabella 4** Elenco dei pazienti e delle caratteristiche dei loro tumori.

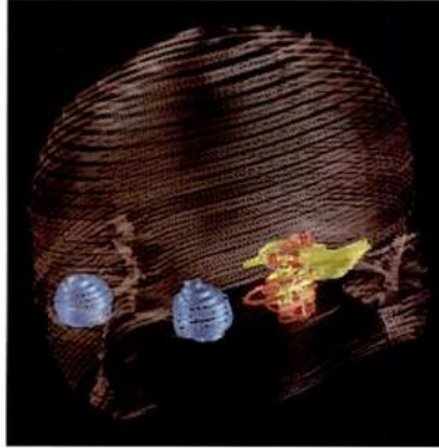


**Figura 9** Acquisizione durante il trattamento radioterapico di immagini con più modalità di imaging e registrazione delle variazioni avvenute. Il caso esaminato è quello di un paziente con cellule squamose non molto differenziate di un carcinoma alla base della lingua, trattato contemporaneamente con chemioterapia e radioterapia. Le immagini sono di baseline (le prime ad essere acquisite), all' 11° frazione, e alla 21° frazione. Ad ogni frazione è rappresentata un'immagine assiale di riferimento secondo tecniche di: CT, T2-weighted MRI, DW-MRI, FDG PET-CT. La scala di colore rappresenta l'indice di FDG.

Tutti i pazienti (vedi [tabella 4](#) e [figura 9](#)) sono stati sottoposti a radioterapia per 35 giorni, divisi in un periodo di 7 settimane. Le immagini di baseline sono le immagini di riferimento e le prime ad essere ottenute, dopodiché sono state acquisite quelle appartenenti all' 11° frazione (dopo 3 giorni) e infine quelle della 21° frazione (a 2 o 4 settimane dopo l'inizio della radioterapia). Nella figura 9 antecedente, sono riportate le diverse modalità di acquisizione di immagini del paziente 7.

Tutti questi tipi di immagini possono essere validi candidati nel descrivere la prima risposta al trattamento: in futuro, si cercherà di stabilire quale sia la combinazione di tecniche più adatta per individuare l'assestamento del tumore durante la radioterapia. Per ora, le immagini di risonanza magnetica, da sole o in combinazione con altri tipi di immagini, rimangono le più affidabili e precise da utilizzare durante la radioterapia.

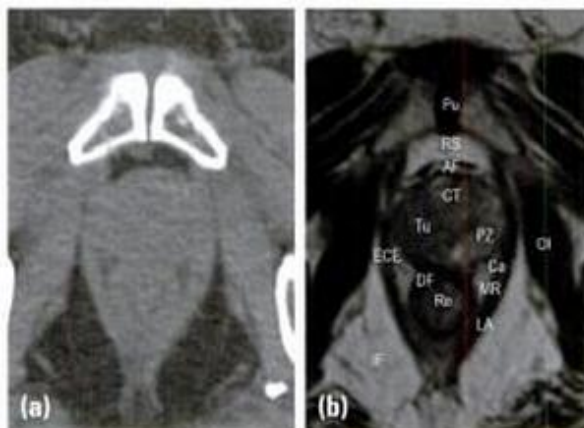
Come si nota dall'immagine seguente ([figura 10](#)), attraverso la risonanza magnetica riesco a definire meglio i contorni, rispetto alla tomografia computerizzata, di un meningioma situato alla base del cranio.



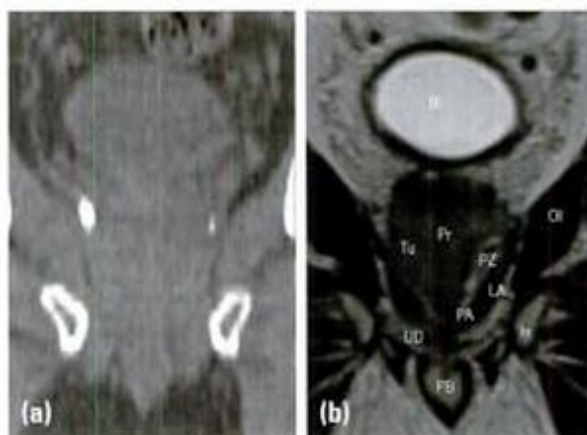
**Figura 10** Esempio di un paziente con un meningioma alla base del cranio. L'immagine illustra le differenze nel delineare l'assetto del tumore con la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata. La ricostruzione tridimensionale del CTV definito con la TC in giallo, e quello in rosso con la RM, dimostra come la rappresentazione spaziale del tumore sia diversa, e a tratti complementare, con l'utilizzo di queste due tecniche di imaging. In particolare il CTV rappresentato con la RM si estende anche lateralmente, a differenza di quanto rappresentato con la TC.

### **2.3.3 – Tumore alla prostata**

I limiti delle immagini TC nel definire il contorno del tumore alla prostata, possono essere superati da quelle di risonanza magnetica, le quali definiscono lo stadio del tumore e i contorni dell'apice prostatico. Spesso, la capsula prostatica, non può essere distinta dai tessuti adiacenti con immagini TC, mentre attraverso immagini RM, si visualizza un sottile bordo che la delimita, come mostrato in [figura 11](#) e [figura 12](#):

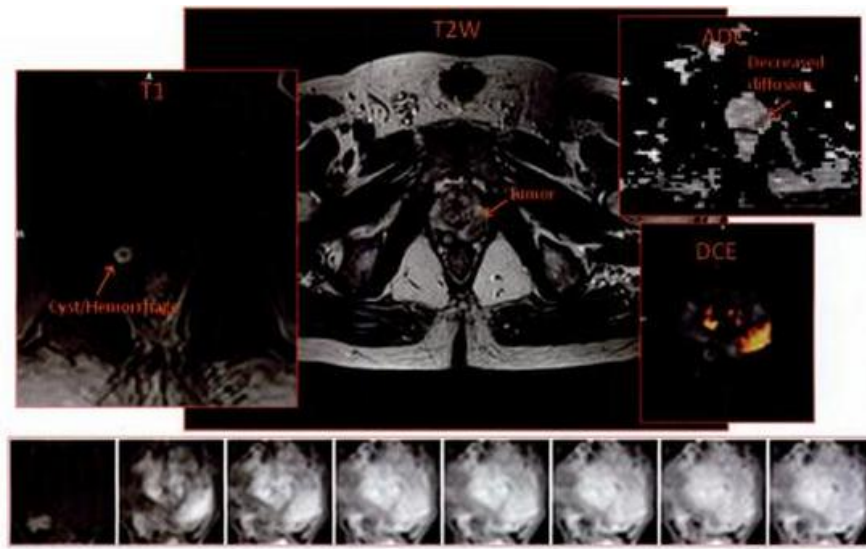


**Figura 11** Esempio di cancro alla prostata con vista trans assiale con immagini di tomografia computerizzata (a), e risonanza magnetica (b). La capsula prostatica è meglio visualizzata con l'immagine MR, e il tumore e l'estensione extracapsulare è visibile a sinistra della zona periferica della ghiandola prostatica, mentre non è visibile nell'immagine (a) effettuata con tomografia computerizzata. Inoltre, anche la struttura della zona interna della prostata è visibile con MR e non con CT. AF: livello anteriore fibromuscolare prostatico; Ca: capsula; CT: zona centrale di transizione prostatica; DF: fascia di Denonvilliers; ECE: estensione extracapsulare; IF: fossa ischio-rettale; LA: levator ani; MR: mesorectum; OI: obturator internus; Pu: pube; PZ: zona perineale prostatica; Re: retto; RS: spazio retro pubico; Tu: tumore.



**Figura 12** Vista coronale di un esempio di cancro alla prostata con tomografia computerizzata (a) e risonanza magnetica (b). Si può notare una definizione migliore della ghiandola prostatica e dei suoi confini e delle strutture adiacenti con l'immagine di risonanza magnetica rispetto a quella di tomografia computerizzata. Is: ischio; LA: levator ani; PA: apice prostatico; PB: bulbo del pene; Pr: prostata; PZ: zona perineale prostatica; OI: obturator internus; Tu: tumore; UD: diaframma urogenitale.

Le immagini TC sovrastimano il volume del tumore alla prostata da 27% al 43%, al contrario delle immagini RM (figura 13):



**Figura 13** Immagini di risonanza magnetica multi parametriche della prostata. Al centro: immagine MR T2-weighted. Dall'alto in senso antiorario, immagine T1-weighted senza mezzi di contrasto; serie di immagini con la concentrazione del mezzo di contrasto in aumento (da pre a post mezzo di contrasto); area evidenziata da DCE dell'immagine T2-weighted.

## 2.4 – Spettroscopia di risonanza magnetica (MRS)

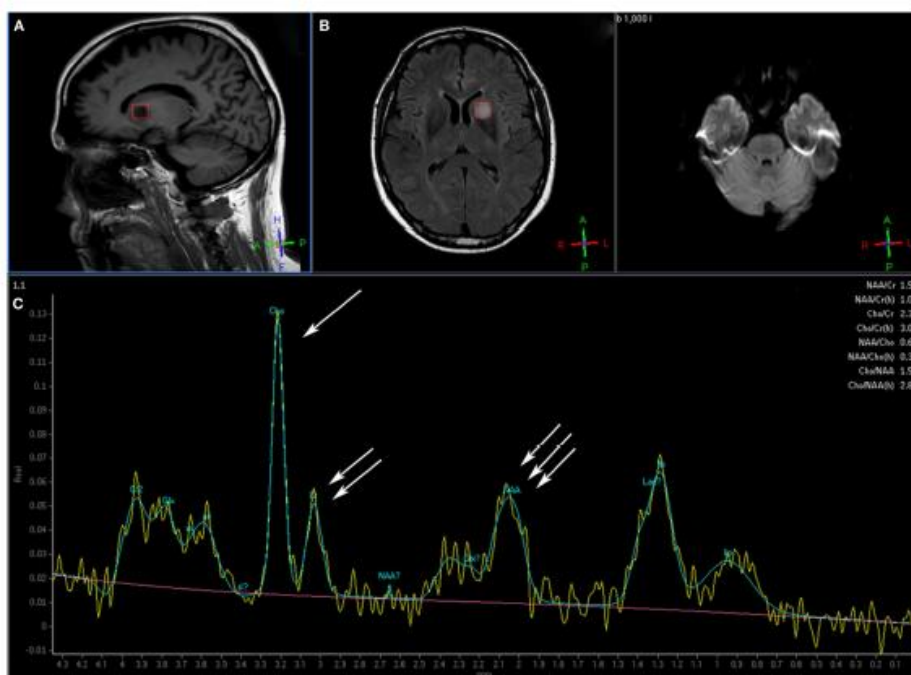
La spettroscopia di risonanza magnetica è una tecnica non invasiva che individua i metaboliti che fanno parte dei tessuti normali e tumorali. La caratteristica della MRS di individuare aree ad alta attività metabolica connessa alla presenza di un tumore, è utile per il trattamento radioterapico, in particolare per l'individuazione del GTV: Gross Tumor Volume.

Inoltre, la spettroscopia di risonanza magnetica è particolarmente valida nel distinguere la lesione dovuta alla radiazione, con il tumore ancora presente dopo la terapia.

I campi di applicazione che si esamineranno di questa tecnica di imaging innovativa, riguardano il glioblastoma multiforme e il tumore alla prostata.

Il glioblastoma multiforme è il tumore più comune e più maligno che colpisce le cellule della glia, che costituiscono assieme ai neuroni, il sistema nervoso. Attraverso l'uso di immagini ottenute con la spettroscopia di risonanza magnetica, si riesce a definire accuratamente il confine del volume del tumore da irradiare, e risparmiare le zone di cervello non affette dalla malattia. Quindi, la combinazione di MRS e IGRT comporta una sostanziale riduzione della tossicità nelle zone non tumorali, e soprattutto una definita delineazione del volume e del confine del tumore, che riducono il rischio di complicanze riducendo il Planning Target Volume (PTV). Attraverso l'uso della spettroscopia di risonanza magnetica per la radioterapia guidata dalle immagini riduco anche il tempo del trattamento sul paziente.

In figura 14 è rappresentata la capacità, attraverso la spettroscopia di risonanza magnetica, di delineare il Gross Target Volume (GTV) in un paziente affetto da glioblastoma multiforme:



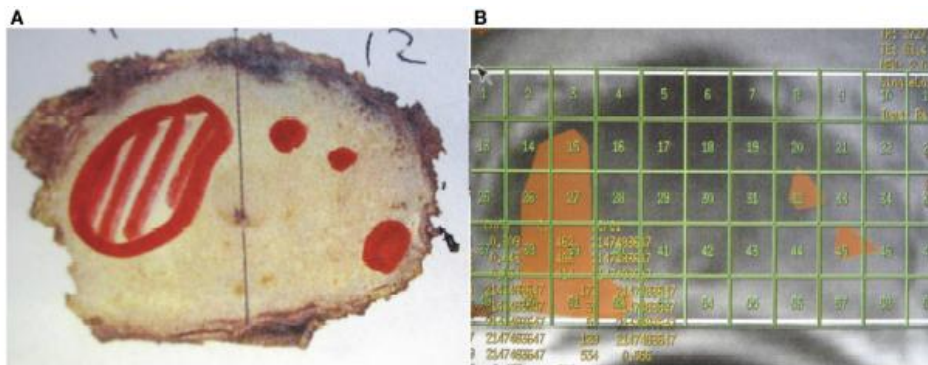
**Figura 14** Paziente affetto da glioblastoma multiforme evidenziato dal volume in rosso, visione sagittale A, e assiale B. La spettroscopia di risonanza magnetica (C) mostra un elevato picco di colina (singola freccia) e creatina decrescente (doppia freccia) e picchi di N-acetil-aspartato (tripla freccia), schema tipico per un tumore.



Per quanto riguarda il tumore alla prostata, la radioterapia guidata dalle immagini permette di monitorare e correggere immediatamente i movimenti della prostata, della vescica e dell'intestino retto. La capacità di aumentare la dose di radiazione accuratamente nella zona specifica della prostata, risparmia la vescica e l'intestino retto, diminuendo gli effetti nocivi sulle zone limitrofe alla zona irradiata. In diversi studi (Mai Lin Nguyen, et al 2014) effettuati su pazienti affetti da tumore alla prostata e trattati con radioterapia guidata dalle immagini, è stata verificata una sostanziale diminuzione degli effetti collaterali dovuti alla terapia, come riduzione di diarrea, della frequenza dello stimolo urinario, senso di spossatezza e dolore nell'intestino retto.

La spettroscopia di risonanza magnetica utilizzata nella radioterapia guidata dalle immagini per la cura del tumore alla prostata, risulta essere un metodo efficace per poter irradiare e aumentare la dose solo nella zona specifica in cui è presente il tumore, in particolare nel GTV.

La figura 15 sottostante si riferisce alla prostatectomia subita da un paziente, in cui sono individuabili due adenocarcinomi intra-prostatici, già identificati con un esame di spettroscopia di Risonanza Magnetica, e confermati dopo l'operazione.



**Figura 15** Paziente che ha subito una radicale prostatectomia, sono individuabili due adenocarcinomi intra-prostatici, individuati nella fase pre-operativa da un esame di spettroscopia di risonanza magnetica. Questi due grossi tumori potevano essere trattati con un'alta dose di radiazioni (81Gy) mentre la prostata ha ricevuto solo 78GY con la tecnica di radioterapia guidata dalle immagini: ciò ha incrementato la possibilità di avere un controllo locale del tumore e ridurre il rischio che si verifichi un danno a lungo termine al retto. Immagine A: l'area sottolineata in rosso mostra i tessuti cancerogeni a destra e sinistra della prostata. Immagini B: l'area in arancione mostra una presenza anormale di colina+creatina (CCr), che indica una presenza sospettosa di un tumore maligno nella fase pre-operativa con la spettroscopia di risonanza magnetica.

Ciò dimostra l'importanza che può assumere la spettroscopia di risonanza magnetica nel trattamento radioterapico.

Tuttavia, molteplici limiti possono essere attribuiti a questa tecnica di imaging, come la presenza di disomogeneità del campo magnetico le quali possono causare punti di sovrapposizione e una riduzione nella definizione delle immagini. Ciò può essere evitato incrementando il campo magnetico prima dell'acquisizione di immagini tramite MRS, per poter così correggere le possibili disomogeneità presenti. Nell'area del cervello, si possono rilevare artefatti vicino alle ossa o nelle zone in cui sono presenti cavità contenenti aria, che ne alterano l'affidabilità delle immagini, come nei seni paranasali; oppure possono essere presenti ulteriori artefatti dovuti alla presenza di ferro o altri minerali accumulati nei gangli paranasali. Se le immagini di spettroscopia di risonanza magnetica sono acquisite vicino al cuoio capelluto, i lipidi presenti in esso possono peggiorare lo spettro .

Nonostante questi limiti, la spettroscopia di risonanza magnetica è da considerare un'ottima tecnica di imaging da affiancare alla radioterapia guidata dalle immagini, e in futuro può essere utilizzata per poter ridurre le complicazioni che possono sorgere a lungo termine sul paziente, e per poter controllare al meglio la massa tumorale in particolare per questi due tipi di tumori analizzati: il glioblastoma multiforme e il tumore alla prostata.

## **3 – Sviluppi tecnologici dell'imaging a risonanza magnetica per il trattamento radioterapico**

L'imaging a risonanza magnetica è diventato, negli ultimi 30 anni, uno dei principali pilastri della diagnostica per immagini. Una delle ragioni principali del successo di questa tecnica è sicuramente l'alto livello di innovazione tecnologica che ha reso questo tipo di sistemi molto versatili in campo medico.

Nel corso degli anni si è sempre cercato di incrementare l'intensità del campo magnetico degli scanner della risonanza magnetica, perché la risoluzione, o qualità delle immagini, è connessa al rapporto segnale-rumore. Infatti la qualità aumenta quando il segnale ha una maggiore intensità e il rumore ridotto; inoltre, il rapporto segnale-rumore aumenta con l'aumentare dell'intensità del campo applicato, implicando una migliore risoluzione dell'immagine e distinzione dei tessuti in essa rappresentati. Per piccole macchine dedicate allo studio delle articolazioni, si hanno campi magnetici dell'ordine dei decimi di Tesla, fino ad arrivare a 3 Tesla per le macchine attualmente in commercio utilizzate per scopi diagnostici. Alcune macchine per la risonanza magnetica volte a stabilire le caratteristiche funzionali dell'organo in esame, raggiungono campi di 7 Tesla.

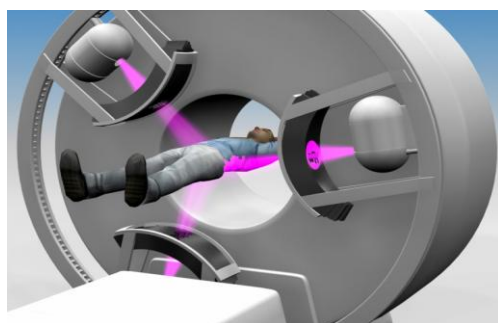
### **3.1 – Renaissance system of ViewRay: certificazione di qualità e test di sicurezza**

Il primo sistema che ha utilizzato la combinazione di radioterapia associata alla risonanza magnetica è stato realizzato dalla *ViewRay® Incorporated* di Cleveland, Ohio (USA), un'impresa privata attiva nel settore dell'ingegneria medica che sviluppa tecnologie radioterapiche all'avanguardia per la cura del cancro. L'impianto ViewRay consente una visualizzazione ininterrotta dei tessuti molli durante la radioterapia con risonanza magnetica. I medici possono così individuare con precisione i punti in cui la

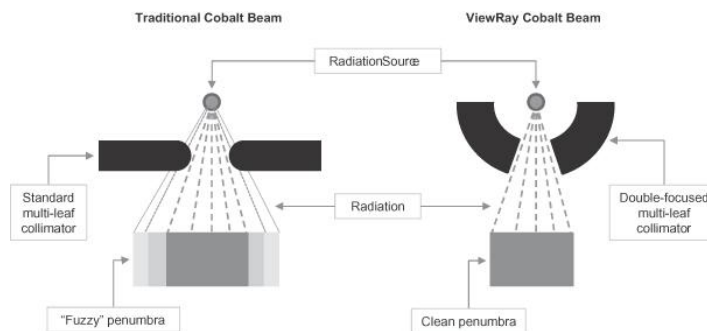
dose di radiazioni colpisce le cellule e apportare opportune correzioni in funzione delle particolari caratteristiche anatomiche dei singoli pazienti. L'impianto per radioterapia ViewRay è costituito complessivamente da cinque sottosistemi, completamente integrati tra loro per garantire ai pazienti una cura ottimale. Questi sottosistemi sono: risonanza magnetica in tempo reale; pianificazione del trattamento; previsione e ottimizzazione della dose di radiazioni; rappresentazione in tempo reale dei tessuti molli; valutazione e conferma via accesso remoto.

Il primo impianto ViewRay ([figura 16](#)) è dotato di un sistema per l'imaging di risonanza magnetica a 0,35 T (Tesla), 3 sorgenti di Cobalto 60 presenti su un gantry rotante in testate schermate separate, ognuna dotata di 3 collimatori multi lamellari (MLC) a doppia messa a fuoco (*double-focused*), ciascuno composto da 30 coppie lamelle disposte l'una di fronte all'altra, per un totale di 60 lamelle ([figura 17](#)). Gli MLC sono montati su un telaio che consente la collimazione delle tre sorgenti di radiazioni  $\gamma$  ottenute dal decadimento radioattivo  $\beta$  del Cobalto 60, in funzione della posizione del bersaglio stabilito. Mentre il telaio si porta in posizione, ogni singola lamella del collimatore viene posizionata secondo il piano di trattamento. Il sistema è in grado di acquisire continuamente immagini MR durante l'erogazione del trattamento radioterapico.

Siccome si utilizza il Cobalto 60, l'impianto è regolato secondo le direttive diffuse da "United States Nuclear Regulatory Commission (10 CFR Part 35.1000 "Other Medical Uses of Byproduct Material or Radiation From Byproduct Material")", commissione che regola l'uso di sostanze radioattive utilizzate in ambito medico.



**Figura 16** Rappresentazione schematica del sistema ViewRay Renaissance, durante la fase di erogazione del trattamento.



**Figura 17** Confronto schematico tra un sistema che utilizza un fascio di Cobalto 60 associato a collimatori multi lamellari standard e il sistema ViewRay Renaissance.

Sono stati effettuati (Green, O.L., et al 2014) test specifici sul sistema preso in esame, i cui risultati sono stati comparati alle tolleranze riportate in tabella 5, dove sono riportati i protocolli a cui si è fatto riferimento per convalidare le prestazioni della macchina e valutarne le caratteristiche verificando che esse siano adeguate alle prestazioni e ai limiti imposti dai protocolli.

In particolare sono stati realizzati *NRC-tests* (“*National Council on Radiation Protection & Measurement*”) per approvare l’uso di un elemento radioattivo quale il Cobalto 60 a scopo medico, e sono state utilizzate le linee guida dell’ “*American Association of Physicists in Medicine (AAPM)*”: Task Groups (TG) 40, 53, 66 e 142, per sottoporre il sistema a test predefiniti e valutare in base a queste linee guida le performance dell’apparecchiatura e la sua conformità alla normativa.

Radiation and MRI Safety	Regulatory Reference	Tolerance	Result
Ambient Dose at Isocenter	NCRP 102	2 mR/hr	0.74 mR/hr at max source strength
Specific Absorption Rate	IEC-60601	2 W/kg	1.5 W/kg maximum possible
Sound Levels	NEMA MS4-2006	140 dB	119.7 dB (< 99 with standard hearing protection)
<b>Mechanical</b>			
Couch accuracy	TG-142	0.1 cm	< 0.05 cm
Couch Sag (with 400 lbs of weight)	TG-40	0.2 cm	0.02 cm
Radiation Field MRI Isocenter Coincidence	TG-142	± 0.1 cm	< 0.1 cm for each head
MLC Linearity & MLC Position Accuracy	TG-142	2 mm	Consistently < 2 mm over 2 years
Couch level with imaging plane	TG-66	≤ 0.2 cm	< 0.01 cm for all directions
<b>Dosimetric</b>			
Shutter Error	Manufacturer	< 0.5 sec	0.07 sec on average
MLC Transmission and MLC Inter-leaf Leakage	IEC-60601	1% over 1 cm <sup>2</sup>	< 1% for each head at various angles within 1% via RPC OSL irradiations
Output	TG-51	2%	1.6% agreement
Couch Attenuation	Manufacturer	2% from TPS	< 1% attenuation
Coil Attenuation	Manufacturer	< 5%	< 1% from 4.2 to 27.3 (maximum) field sizes
Output as a Function of Field Size (> 4 x 4)	TG-142	< 1%	< 2%
Output as a Function of Field Size (< 4 x 4)	TG-142	< 2%	< 2%
Energy Depth of Ionization	TG-53	1% of TPS	< 1% for both TPS and BJR25
Field Flatness	TG-142	Baseline	max 5% at 5 cm depth
Field Symmetry	TG-142	Baseline	max 1.2% at 5 cm depth
Beam On time vs Calculated time	TG-53	1%	< 1% for each head
Imaging Positioning and Repositioning	TG-142	0.1 cm	< 1 mm for all orientations

**Tabella 5** Elenco delle prestazioni di un sistema MR-IGRT valutate secondo i protocolli NCRP 102, IEC-60601, NEMA MS4-2006, TG-142, 40, 66, 51, 53, e relativi risultati dei test effettuati.

I protocolli a cui si è fatto riferimento sono i seguenti:

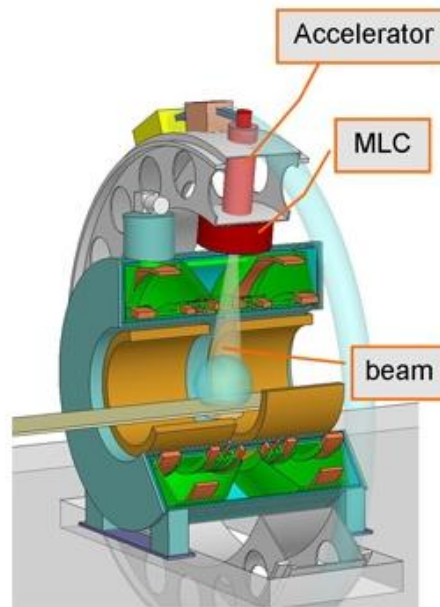
- i. NCRP 102: guida per una buona protezione dalle radiazioni utilizzate a scopo medico quali raggi X, fasci di elettroni, raggi  $\gamma$  aventi energie superiori ai 50 MeV;
- ii. IEC-60601: normativa sulla sicurezza degli apparecchi elettromedicali: sicurezza elettrica, sicurezza meccanica, protezione da radiazioni non volute o eccessive, protezioni da temperature eccessive, accuratezza dei controlli sugli strumenti utilizzati;
- iii. NEMA MS4-2006: standard per la fabbricazione di apparecchi biomedicali per l'imaging, e per la valutazione di parametri (es. livello di rumore, forza del campo elettrico ecc...) che regolano la qualità delle immagini nei sistemi di risonanza magnetica;
- iv. TG-142: certificazione di qualità per un acceleratore lineare;
- v. TG-40, TG-53: protocollo per la pianificazione del trattamento radioterapico;
- vi. TG 51: protocollo per stabilire la dosimetria del fascio esterno di fotoni ed elettroni per la radioterapia;
- vii. TG 66: certificazione per la qualità di un sistema simulatore di tomografia computerizzata e per i suoi processi.

Comparando i risultati ottenuti con le tolleranze (colonne Result e Tolerance in [tabella 5](#)), si nota che il sistema in esame soddisfa del tutto i requisiti di performance e sicurezza, ed è pronto per poter essere utilizzato in campo clinico. Inoltre si è potuto constatare come gli standard stabiliti dal *National Council on Radiation Protection & Measurement* e quelli dell' *American Association of Physicists in Medicine* siano compatibili e applicabili per testare questo tipo di sistemi.

### 3.2 – UMC Utrecht MRI accelerator

Il sistema proposto da *UMC Utrecht* (University Medical Center Utrecht, Utrecht (NL)) ([figura 18](#)) è composto da uno scanner per l'imaging a risonanza magnetica a 1,5

T integrato da un acceleratore lineare a 6 MV per la radioterapia: il prototipo così assemblato è nato dalla collaborazione di diverse aziende che operano nel campo biomedicale, quali: *Elekta*, Crawley (UK), *Philips Research*, Hamburg (GER) e *Philips Healthcare*, Best (NL).



**Figura 18** Sezione schematica dell'acceleratore MRI UMC Utrecht.

Le difficoltà tecnologiche principali che si sono dovute superare nella progettazione di questo sistema sono state: l'interferenza che può causare il campo magnetico e la trasmissione del raggio radiante attraverso il sistema MR. Il campo magnetico dell'MR è stato modificato inserendo un toroide a basso campo magnetico (in blu nella [figura 18](#)) per disaccoppiare magneticamente l'MR e l'acceleratore. In questo modo l'acceleratore può operare senza interferenze dal campo magnetico dell'MR, e a sua volta l'MR non è disturbato dal materiale ferromagnetico di cui è composto l'acceleratore lineare. Inoltre, si inserisce l'MR all'interno di una gabbia di Faraday per prevenire le interferenze con acceleratore lineare il quale è posto all'esterno di essa. Infine, per quanto riguarda la trasmissione del raggio radiante, per minimizzare le distorsioni lo si fa passare attraverso una cavità dalla forma circolare.

### 3.3 - MRIdian System of ViewRay

L'impianto ViewRay MRIdian ([figura 19](#)), è uno delle apparecchiature più evolute nel settore della radioterapia guidata dalle immagini: esso integra un sistema di acquisizione di immagini con risonanza magnetica ad alta definizione, con un sistema per il trattamento radioterapico, automaticamente coordinati da un software specifico.



**Figura 19** Il sistema ViewRay MRIdian.

In dettaglio, l'impianto è composto dai seguenti componenti: un gantry rotante in cui sono presenti 3 sorgenti di Cobalto 60 utilizzate simultaneamente al momento dell'erogazione del trattamento e 3 collimatori multi lamellari; un magnete per l'imaging a risonanza magnetica a 0.35 T da cui si ottengono immagini volumetriche e multiplanari ad altissima definizione dei tessuti molli; un lettino per il paziente, due pannelli di controllo per il lettino, un sistema laser per posizionare il paziente correttamente; una console di comando da cui si avvia e si interrompe il trattamento e se ne monitora il decorso; un software per creare in tempo reale la pianificazione del trattamento e erogare la dose necessaria; un server di memoria per contenere tutti i dati relativi al paziente e le modalità in cui è stato erogato il trattamento da sistema.

In [figura 20](#) vengono rappresentate e descritte le fasi del trattamento radioterapico attraverso l'uso di questo dispositivo:





**Figura 20** (a): posizionamento del paziente; (b): erogazione ed ottimizzazione del trattamento; (c): individuazione del tessuto bersaglio; (d): riesame e valutazione del trattamento.

Una delle prime installazioni di questo impianto è stata effettuata al Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine (St Louis, MO, USA), nel mese di Gennaio 2015, e dove ancora è in uso. Il primo trattamento effettuato utilizzando questo dispositivo è stato su un paziente affetto da tumore ai polmoni. Il centro ha poi trattato pazienti affetti da tumori al colon, all'addome e alle ossa. Inoltre, questo sistema è utilizzato per tutti i tipi di radioterapia: sia a scopo curativo che palliativo. Inoltre, la Washington University School of Medicine, sta raccogliendo dati per definire e mettere a punto protocolli per l'utilizzo di questo sistema.

### 3.4 – Considerazioni finali

Sono necessari alcuni accorgimenti per progettare un sistema integrato da un acceleratore lineare e uno scanner di risonanza magnetica.

La maggior parte di questi sistemi sfrutta un campo magnetico compreso in un range di 0,2 T – 1,5 T: aumentare il campo magnetico, come già affermato in precedenza, migliora e incrementa il rapporto segnale rumore così come la qualità delle

immagini ottenute. Ma ciò può anche determinare la presenza di artefatti nelle immagini, i quali possono essere risolti con le tecniche descritte nel paragrafo 2.2.

Per la radioterapia è preferibile utilizzare fasci di fotoni anziché di elettroni, data la presenza del campo magnetico che può deviare particelle cariche elettricamente come gli elettroni, ma non i fotoni. Inoltre, i fasci di elettroni sono caratterizzati da un percorso massimo nel tessuto calcolato in centimetri, pari alla metà dell'energia iniziale del fascio espressa in MeV (ad esempio, per un fascio di 20 MeV si avrà un percorso di circa 10 cm), in cui la dose massima è rilasciata all'inizio del percorso. I fasci di elettroni si ritengono adatti al trattamento di tumori superficiali o semiprofondi.

Per quanto riguarda i fotoni, l'energia viene rilasciata soprattutto superficialmente, per questo si cerca di utilizzare acceleratori lineari potenti e più sorgenti radioattive per intensificare il fascio e farlo penetrare in profondità.

La nuova frontiera per questo tipo di sistemi è quella di sviluppare acceleratori che utilizzino protoni come particelle per il trattamento, e fare il modo che il fascio di tali particelle elettricamente cariche, non sia deviato dal campo magnetico dello scanner di risonanza magnetica, o comunque che la sua traiettoria venga calcolata anticipatamente per poi essere corretta. I protoni inoltre riescono ad arrivare in profondità e soprattutto rilasciare sostanzialmente energia solo nella zona bersaglio del trattamento.

## Conclusioni

Con questo elaborato si è cercato di indagare sulle varie problematiche connesse alla radioterapia sia dal punto di vista del paziente che dal punto di vista del team deputato alla pianificazione ed erogazione del trattamento. Con la descrizione della radioterapia guidata dalle bioimmagini di risonanza magnetica e degli impianti progettati a tale scopo, si è descritta una modalità innovativa ed efficace per il trattamento dei tumori.

È chiaro, dati gli innumerevoli progressi a cui si è assistito in questi anni, come questo tipo di tecnologie sia in continua evoluzione: nel giro di pochi decenni si sono modificati completamente gli approcci nella cura dei tumori dati i grandi sviluppi tecnologici della diagnostica per immagini, e i futuri progressi porteranno ad avere tecnologie sempre più avanzate e all'avanguardia nella cura di queste malattie.

## Bibliografia

Dawson, L., Sharpe, M. “Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations”. *Lancet Oncol* 2006; 7:848-58.

Green, O.L., et al. “Validation of the First Clinical On-Board Magnetic Resonance Image Guided Radiation Therapy (MR\_IGRT) System”. *Oral Scientific Sessions, Supplement 2014, Volume 90 Number 1S:95.*

Khoo, V., et al. “Magnetic Resonance Imaging”. *Image-Guided Radiation Therapy: A Clinical Perspective* 2011; 4:29-39, 352.

Legendijk, J., et al. “MR guidance in radiotherapy”. *Physics in Medicine & Biology* 2014; 59:R349-R369.

Lecchi, M., et al. “Current concepts on imaging in radiotherapy”. *Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:821-837.

Mai Lin Nguyen, et al. “The potential role of magnetic resonance spectroscopy in image-guided radiotherapy”. *Frontiers in Oncology* 2014; Volume 4, Article 91:1-6.

Sawant, A., et al. “Investigating the Feasibility of Rapid MRI for Image-Guided Motion Management in Lung Cancer Radiotherapy”. *Biomed Research International* 2014; Article ID 485067, 1-6.

Subesinghe, M., et al. “Alteration in anatomic and functional imaging parameters with repeated FDG PET-CT and MRI during radiotherapy for head and neck cancer: a pilot study”. *BMC Cancer* 2015; 15:137-148.

Ciani G.F. “La radioterapia con protoni e antiprotoni” A.A. 2009-2010.

Olmi, P. “10 domande e 10 risposte per capire la radioterapia”. Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano.

## Sitografia

[www.giomi.it](http://www.giomi.it) “La radioterapia guidata dalle immagini (IGRT) nel trattamento dei tumori”.

[www.maxonmotor.it](http://www.maxonmotor.it) “Una nuova tecnologia per la radioterapia”.

[www.medicalphysicsweb.org](http://www.medicalphysicsweb.org) “First MR-guided radiation treatment”.

[www.pennmedicine.org](http://www.pennmedicine.org) “Image-Guided Radiation Therapy (IGRT)”.

[www.radiologyinfo.org](http://www.radiologyinfo.org) “Image-Guided Radiation Therapy (IGRT)”.

[www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) “L’appropriatezza in radioterapia oncologica: indicazioni e considerazioni Dell’associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO)” versione 01/2012. “Linee guida AIRO sulla Garanzia di qualità in Radioterapia” versione 01/2015.

[www.umcutrecht.nl](http://www.umcutrecht.nl) “Integrating 1.5T MRI functionality with a radiotherapy accelerator”.

[www.viewray.com](http://www.viewray.com) “A Complete MRI-Guided Radiation Therapy System”, “True Image Guided Radiation Therapy”.

[www.wikipedia.it](http://www.wikipedia.it) “La Radioterapia”.

## Ringraziamenti

In primo luogo vorrei ringraziare la prof.ssa Cristiana Corsi che mi ha accolto come tesista, supportandomi e sostenendomi al meglio per tutta la durata di questo percorso.

Ringrazio la mia famiglia, Carmela, Roberto e Daniele, che mi hanno sempre spronato ad andare avanti nel mio percorso e mi hanno insegnato come ogni scoglio possa essere superato con il sostegno e l'appoggio dei tuoi cari. Ringrazio i miei nonni Gina, Libero e Milli per l'infinito affetto che ci lega, e per i vostri insegnamenti che porterò sempre nel mio cuore.

Ringrazio la mia amica di sempre, Chiara, che con uno sguardo riesce a capirmi e con un sorriso a consolarmi.

Ringrazio le mie amiche del liceo Giulia, Ilaria e Gloria, perché ci sono sempre state, e che per prime mi hanno fatto scoprire il valore vero dell'amicizia.

Ringrazio le mie pazze amiche Era, Sara, Elena, Jessica, Mery ed Eleonora per tutte le risate e le avventure che abbiamo vissuto e vivremo insieme, ed i miei amici dell'università Elisa, Gloria, Gaia, Denise, Sara, Luca, Marta, Sofia e Romina, persone splendide con cui ho condiviso questo lungo e difficile percorso, per la fiducia che avete sempre riposto in me. Siete stati tutti importantissimi in questi anni, senza il vostro appoggio non sarei arrivata da nessuna parte.

E infine, grazie a te Ale, che hai imparato a conoscermi nel profondo, che riesci sempre a tranquillizzarmi e farmi ridere. Con te ho iniziato un nuovo capitolo della mia vita pieno di gioia e serenità.